

Rec'd PCT/PTO 02 MAR 2005

10/526398 #4

PCT/JP 03/11385

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

05.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 9月 5日

REC'D 23 OCT 2003

出願番号
Application Number: 特願2002-260502

WIPO

[ST. 10/C]: [JP 2002-260502]

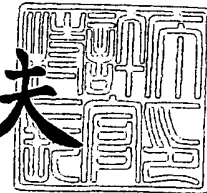
出願人
Applicant(s): 学校法人東京薬科大学

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3083193

【書類名】 特許願
【整理番号】 NP02369-NT
【提出日】 平成14年 9月 5日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 G01N 27/00
B82B 3/00
【発明の名称】 水晶振動子型ナノチャンネルセンサー
【請求項の数】 4
【発明者】
【住所又は居所】 東京都立川市錦町 5-8-23
グレースフルリヴェット 101
【氏名】 内田 達也
【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県浦和市南本町 1-8-5-905
【氏名】 藤原 祺多夫
【特許出願人】
【識別番号】 592068200
【氏名又は名称】 学校法人東京薬科大学
【代理人】
【識別番号】 100093230
【弁理士】
【氏名又は名称】 西澤 利夫
【電話番号】 03-5454-7191
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 009911
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1

特願 2002-260502

ページ: 2/E

【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

出証特 2003-3083193

【書類名】 明細書

【発明の名称】 水晶振動子型ナノチャンネルセンサー

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 酸化物層が界面活性剤ミセルを内包しているナノチャンネル体薄膜が水晶振動子微量天秤の水晶振動子上の電極面に配設されているナノチャンネルセンサーであって、ナノチャンネル内の認識試薬とこれに捕集された標的物質とによるナノチャンネル体薄膜の重量変化を水晶振動子の周波数変化として検知し、これにより検体溶液中の標的物質の存在を検出することを特徴とする水晶振動子型ナノチャンネルセンサー。

【請求項 2】 ナノチャンネル体の酸化物層が珪素酸化物を主として構成されていることを特徴とする請求項 1 の水晶振動子型ナノチャンネルセンサー。

【請求項 3】 認識試薬と検体溶液とを混合し、認識試薬とこれにより捕集された標的物質とをナノチャンネル内に抽出して標的物質の存在を検出することを特徴とする請求項 1 または 2 の水晶振動子型ナノチャンネルセンサー。

【請求項 4】 認識試薬をあらかじめナノチャンネル内に含浸させ、この含浸された認識試薬に検体溶液中の標的物質を捕集して標的物質の存在を検出することを特徴とする請求項 1 または 2 の水晶振動子型ナノチャンネルセンサー。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、水晶振動子型ナノチャンネルセンサーに関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、生化学分析、微量成分分析等のためのセンサーとして、医学、衛生、産業、農業、さらには環境評価等の広範囲な領域において有用な、ナノメートルサイズの細孔（ナノチャンネル）構造を利用した新しい水晶振動子型ナノチャンネルセンサーに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来より、ナノメートルサイズの細孔に注目して、この細孔（メソポーラス）物質を作製することが検討されてきている。これらの従来の検討では、アルコキ

シシラン化合物の加水分解を界面活性剤の存在下に行うことで、界面活性剤を鑄型として細孔をもつ物質を形成している。たとえば、従来の技術としては、マイカ基板上へのメソポーラス物質の作製（文献1）や溶媒の蒸発によるメソポーラス薄膜の作製（文献2）、メソポーラス薄膜のバターニングとシランカップリング剤による機能化（文献3）等が報告されている。

【0003】

【文献1】 Hong Yang, et al., Nature, Vol.379, 22 Feb.1996, p.703-705

【文献2】 Yun Feng Lu, et al., Nature, Vol.389, 25 Sep.1997, p.364-368

【文献3】 Hongyou Fan, et al., Nature, Vol.405, 4 May.2000, p.56-60

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、たとえば以上のような検討にもかかわらず、ナノメートルサイズの細孔をもつ物質、その薄膜についての機能性材料としての技術的展開は、pHセンサーとしての利用等について示唆されているものの、ほとんど進展していないのが実情である。たとえばナノメートルスケールの細孔構造を利用した超微量分析等の実現が期待されるもののいまだに具体化されていない。

【0005】

このようなこの理由の一つとしては、従来の技術においては、細孔形成のための鑄型として界面活性剤を使用しているが、この界面活性剤は焼成によって除去されており、界面活性剤による疎水場については着目されていないことがある。分析センサー等としての機能の展開のためには、この疎水場はもっと注目されてよい。

【0006】

そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、ナノメートルサイズの細孔をもつ物質について、その作製過程に用いられていた界面活性剤の存在が与える疎水場に着目し、その機能としてセンサーへの展開を可能にする新しい技術的手段を提供することを課題としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、酸化物層が界面活性剤ミセルを内包しているナノチャンネル体薄膜が水晶振動子微量天秤の水晶振動子上の電極面に配設されているナノチャンネルセンサーであって、ナノチャンネル内の認識試薬とこれに捕集された標的物質とによるナノチャンネル体薄膜の重量変化を水晶振動子の周波数変化として検知し、これにより検体溶液中の標的物質の存在を検出することを特徴とする水晶振動子型ナノチャンネルセンサーを提供する。

【0008】

また、この出願の発明は、第2には、上記センサーにおいて、ナノチャンネル体の酸化物層が珪素酸化物を主として構成されていることを特徴とする水晶振動子型ナノチャンネルセンサーを提供する。

【0009】

そして、この出願の発明は、上記のセンサーについて、第3には、認識試薬と検体溶液とを混合し、認識試薬とこれにより捕集された標的物質とをナノチャンネル内に抽出して標的物質の存在を検出することを特徴とする水晶振動子型ナノチャンネルセンサーを提供し、第4には、認識試薬をあらかじめナノチャンネル内に含浸させ、この含浸された認識試薬に検体溶液中の標的物質を捕集して標的物質の存在を検出することを特徴とする水晶振動子型ナノチャンネルセンサーを提供する。

【0010】

QCM法(Quartz Crystal Microbalance: 水晶振動子微量天秤)はngオーダーの質量変化を検出可能なin-situ 測定法として多方面で用いられている。一般的なQCMでは、水晶振動子上の金属極に対する物質の吸脱着に伴う質量変化(周波数変化から換算)を計測する。従って、物質検出量が金属極の表面積で規定されるため、従来では、質量の小さな分子およびイオンの検出には不向きであって、より汎用的な化学センサーとしてQCMを利用するためには、その高感度化が必要不可欠とされていた。このような状況において、以上のとおりのこの出願の発明は、機能性ナノチャンネル薄膜をQCM用の水晶振動子型センサーに応用したものであって、直径数nmの細孔(ナノチャンネル構造)を持ち、極めて高

い比表面積 ($\sim 1000 \text{ m}^2/\text{g}$) を有するナノチャンネル構造と、ナノチャンネル内の界面活性剤ミセルにより形成される疎水場に着目することにより、ナノチャンネル薄膜を水晶振動子の電極上へ固定化することにより 3 次元空間を利用した QCM 測定を可能とし、検出限界および感度の大幅な改善を図り、その細孔内の疎水環境を利用し、分子認識試薬を活用した化学センシングを実現したものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0012】

なによりも特徴的なことは、この出願の発明においては、ナノチャンネルセンサーの構造として、酸化物層が界面活性剤ミセルを内包してナノチャンネル内を疎水的な場として保持していることであり、また、この疎水的な場での認識試薬による標的物質の捕集にともなうナノチャンネル体薄膜の重量変化から検体溶液中の標的物質の検出が行われることである。このような特異な構造とその作用を可能とするナノチャンネル体の薄膜は、シリカ層の場合として模式的に示すと、たとえば図 1 の構成として考慮されるものである。

【0013】

このナノチャンネル体は、好適には、まず、酸化物形成性アルコキシド化合物と界面活性剤含有の酸性アルコール溶液を加熱して酸化物層が界面活性剤ミセルを内包するようにして作製することができる。

【0014】

この場合の酸化物形成性アルコキシド化合物としては、ナノチャンネル構造体の酸化物層を形成するものであれば各種のものであってよい。たとえば代表的には、珪素酸化物層を形成するものとして珪素アルコキシド化合物が挙げられるが、この他にも、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、タンタル、ニオブ、ガリウム、希土類元素等の各種のもののアルコキシドを考慮することができる。

【0015】

これらのアルコキシド化合物とともに使用される界面活性剤については各種のものが考慮されてよく、たとえば代表的なものとしてはイオン性界面活性剤としての第四級アンモニウム塩型の界面活性剤で挙げられる。また、スルホン酸型のものも挙げられる。ポリエーテル型ノニオン型界面活性剤であってもよい。ただ、なかでも好適なものの一つは、カチオン性の第四級アンモニウム塩型のものである。

【0016】

アルコキシド化合物と界面活性剤との使用割合については、その両者の種類等によって相違し、特に限定的ではないが、一般的には、アルコキシド化合物に対する界面活性剤のモル比として、0.01~0.5を目安とすることができる。

【0017】

アルコキシド化合物と界面活性剤は酸性の水溶液中で混合し、加熱する。この際の加熱温度については、還流温度までとすることができる。酸性条件とするために、塩酸や硫酸、あるいは有機酸を混合することができる。また、水溶液中には、低沸点のエタノール、プロパノール、メタノール等のアルコールを共存させるのが好ましい。

【0018】

加熱後にこの出願の発明におけるナノチャンネル体が生成されるが、この際には、加熱溶液を水晶振動子上の電極、たとえば金電極の面上に展開するか、この面上で前記の溶液を加熱する。こうすることによって、図1に模式的に示したようなナノチャンネル体の薄状物が得られることになる。これは薄膜と呼ぶことができる。

【0019】

たとえば以上のようなプロセスによって作製することのできる界面活性剤ミセルを酸化物層に内包しているナノチャンネル体薄膜によって、この出願の発明の水晶振動子型ナノチャンネルセンサーが構成される。その形態としては次の抽出型と含浸型のものとに大別される。図2はその概要を模式的に示したものである。

【0020】

抽出型では、たとえば検体水溶液中に分子認識試薬を溶解させ、これと標的化学物質を錯形成させつつ疎水性相互作用でナノチャンネル内に抽出する。薄膜中に捕集された化学物質による薄膜の重量変化を水晶振動子の周波数変化をもとに検出する。抽出型の利点は、標的化学物質に分子認識試薬を加えた重量変化として検出され、標的化学物質単体の重量変化で検出するよりも感度が高いことである。一方、含浸型では予め分子認識試薬をその水溶液からナノチャンネル内に導入しておき、その後、検体水溶液中の標的化学物質をチャンネル内に存在する分子認識試薬で捕集し、その重量変化を水晶振動子の周波数変化をもとに検出する。この含浸型は、異なる認識試薬を有するセンサーを同一基板上にそれぞれ配置することによって、多種類の化学物質を一斉に検出することを可能にする。

【0021】

以上のいずれの場合においても、認識試薬は各種のものであってよく、標的物質との錯形成が可能なもの、あるいは反応による結合や、物理的な捕捉結合が可能なもの等の各種のものとすることができる。ナノチャンネル内の疎水場においては、認識試薬がその分子構造として各種の官能基をもつものであっても使用することが可能である。また、これらの試薬は、低分子化合物だけでなく、DNA、タンパク質、酵素等の高分子や生物由来のものであってもよい。

【0022】

前記のナノチャンネル体薄膜の重量変化の検出は、従来のQCM法の場合と同様にすることができる。

【0023】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく発明の実施の形態について説明する。もちろん、以下の例によって発明が限定されることはない。

【0024】

【実施例】

1. 薄膜の作製方法

まず、以下の手順に従って、水晶振動子上の金電極面にナノチャンネル体薄膜を形成した。

<薄膜作製用溶液の調製例>

・薄膜溶液の組成（モル比）を次のとおりとした。

【0025】

TEOS : EtOH : H₂O : HCl : CTAB : MPS : 1 : 17.54 :

5.04 : 0.004 : 0.075 : 0.1

MPS : 3-メルカプトプロピルトリメトキシシラン

CTAB : セチルトリメチルアンモニウムブロミド

TEOS : オルトけい酸テトラエチル

この組成では、MPSを添加することによって、水晶振動子上の金電極に対する薄膜の密着性を向上させている。MPSのチオール基は金表面に化学的に結合するものと考えられる。

【0026】

手順は次のとおりである。

【0027】

- ① EtOH 9.7 mL, TEOS 12.3 mL, 2.78×10^{-3} M HCl 1 mLを混合し60℃で90分還流。

【0028】

- ② 還流後の溶液にEtOH 18.4 mL, CTAB 1.519 g, 5.48×10^{-2} M HCl 4 mLを加え30分攪拌。

【0029】

- ③ ②の溶液1 mLにMPS 14 μ Lを加えた。

【0030】

- ④ ③の溶液を50倍希釈

<成膜>

- ① 溶液1 μ Lを水晶振動子上金電極表面に滴下。

【0031】

- ② 1時間乾燥。

【0032】

この成膜については、X線回折の結果から、ナノメートルオーダーの周期構造が薄膜内に形成されていることが確認され、X線回折と示差熱量の同時測定によ

って、約 300℃まで界面活性剤がチャンネル内に存在し、ミクロな秩序構造に顕著な変化がないことが確認された。

2. マグネシウムイオンの検出

純水を満たした溶液用セルに前記プロセスにより作製したセンサーを配置し、このセルに 8-キノリノール-5-スルホン酸: Qs 水溶液、Mg 水溶液を順に添加した。その結果を図 3 に示した。まず、Qs を 10 μ M になるように添加した場合、時間とともに周波数が減少し一定値に達した。これはナノチャンネル内に Qs が導入され、膜の重量が増加したためである。さらに、Mg を 10 μ M になるように添加した場合、時間とともに周波数が減少し一定値に達した。これはナノチャンネル内に Mg が導入され、膜の重量が増加したためである。一方、図 4 に示すように Qs を添加せずに Mg だけを添加した場合に周波数変化は観測されない。これは、Qs 存在下における Mg による周波数変化は、図 5 に示すように水溶液中に存在する Mg が Qs と錯体を形成しつつナノチャンネル内に捕集されるためである。さらに、周波数変化の Mg 濃度依存性を検討した結果を図 6 にしめす。Mg 濃度の増加に伴って周波数変化は減少し、周波数変化から換算した重量変化は増加している。捕集量は Mg 濃度に対してほぼ直線的に変化しており、本センサーが化学物質の定量分析に適していることがわかる。QCM の実質的な周波数測定精度は ± 0.1 Hz 程度であり、さらに低濃度領域 (ppt オーダー) の測定も可能である。

3. アルミニウムイオンの検出

純水を満たした溶液用セルにセンサーを配置し、このセルに Qs 水溶液、Al 水溶液を順に添加した。まず、Qs を 200 μ M になるように添加したところ、時間とともに周波数が減少し一定値に達した。さらに、Al を 10 μ M になるように添加した場合、時間とともに周波数が減少し一定値に達した (図 7)。この結果は、本センサーが ppt オーダーの金属イオンの検出が可能であることを示している。

【0033】

【発明の効果】

この出願の発明によって、以上詳しく説明したとおり、ナノメートルサイズの

細孔をもつナノチャンネル体が内包する界面活性剤の存在が与える疎水場に着目し、水晶振動子型センサーとしての機能の新しい展開を可能にすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

ナノチャンネル体薄膜についてこれを模式的に示した図である。

【図 2】

抽出型と含浸型のセンサーについて模式的に示した図である。

【図 3】

実施例における水晶振動子ナノチャンネルセンサーによる Mg イオンの検出を例示した図である。

【図 4】

Q s 非存在下における水晶振動子型ナノチャンネルセンサーの応答性について示した図である。

【図 5】

ナノチャンネル内ミセルによる金属錯体の捕集について示した模式図である。

【図 6】

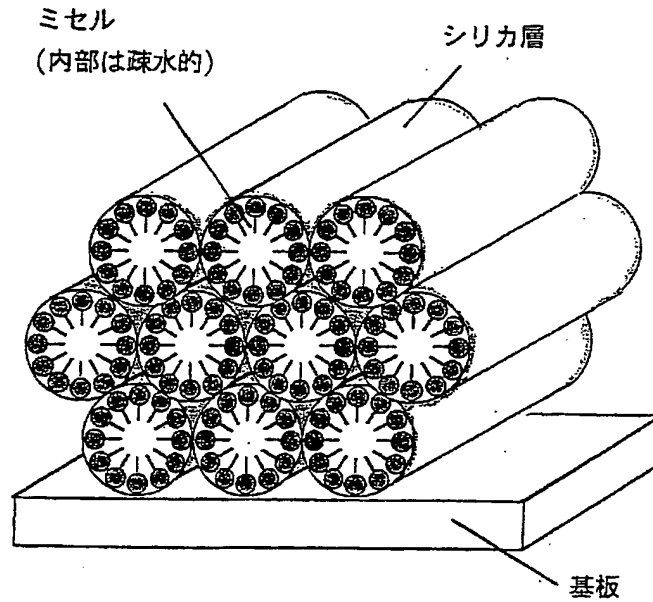
周波数変化（重量変化）の Mg 濃度依存性について例示した図である。

【図 7】

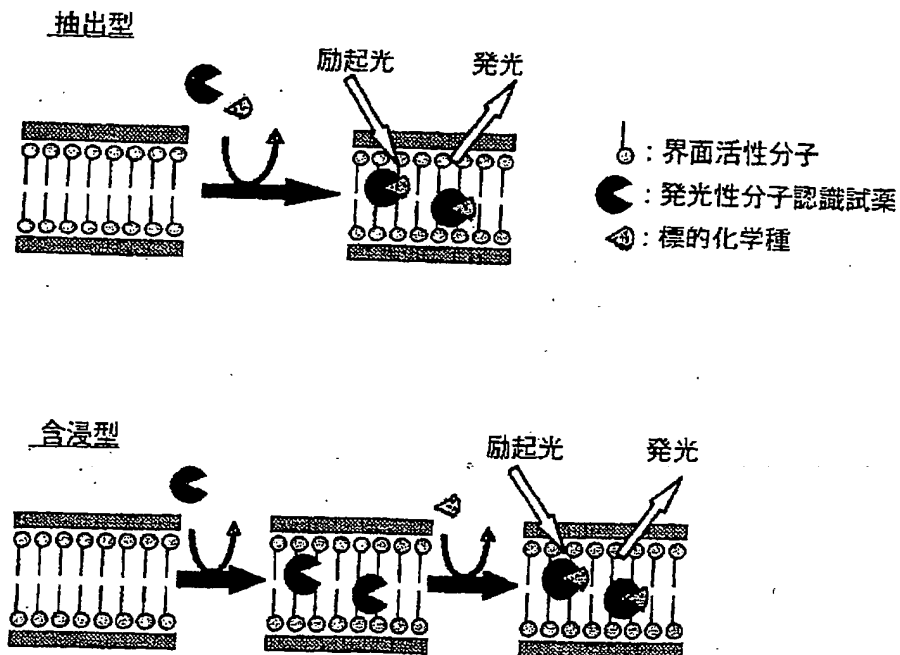
水晶振動子型ナノチャンネルセンサーによるアルミニウムイオンの高感度検出を例示した図である。

【書類名】 図面

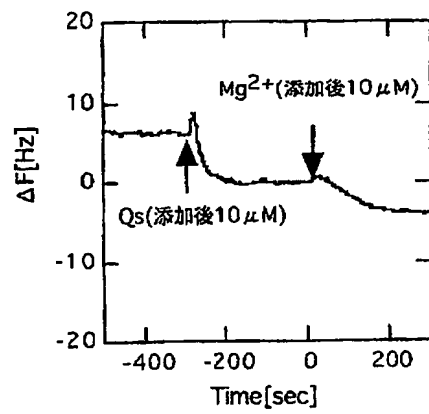
【図1】



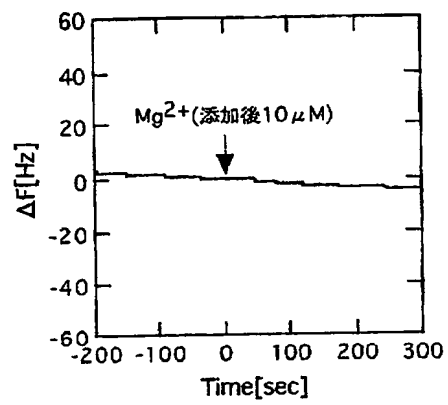
【図2】



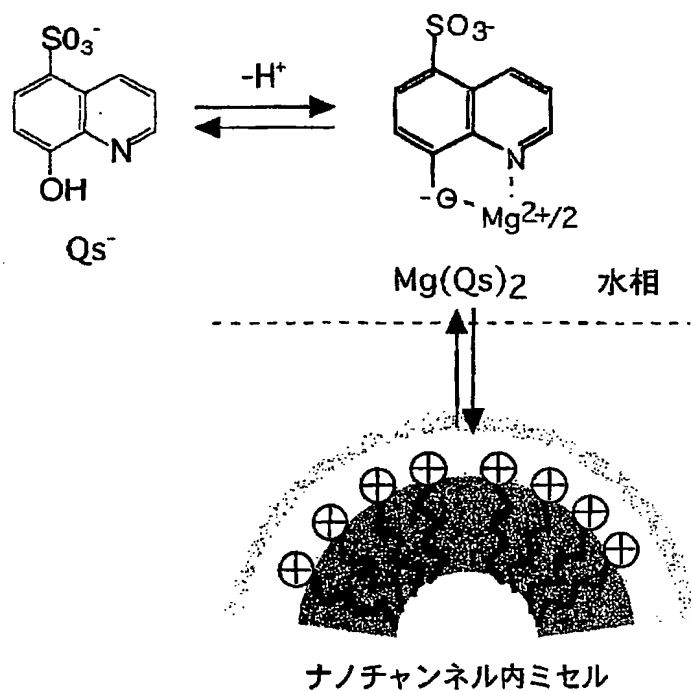
【図3】



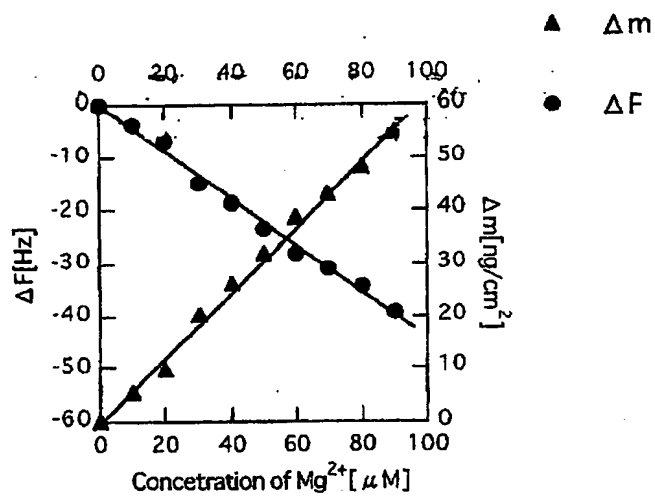
【図4】



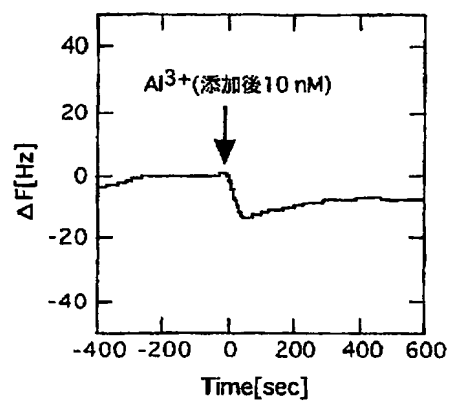
【図5】



【図6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】 ナノメートルサイズの細孔内の界面活性剤の存在が与える疎水場に着目し、水晶振動子型センサー機能の新しい展開を可能にする。

【解決手段】 酸化物層が界面活性剤ミセルを内包しているナノチャンネル体薄膜を水晶振動子上の電極面に配設し、ナノチャンネル内での認識試薬とこれに捕集された標的物質による重量変化から、検体溶液中の標的物質の存在を検出する。

【選択図】 図 2

特願2002-260502

出願人履歴情報

識別番号

[592068200]

1. 変更年月日
[変更理由]

1992年 2月27日

新規登録

住所
氏名

東京都八王子市堀之内1432-1
学校法人東京薬科大学